

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. F. P. Gall)

Schnellschnittdiagnostik beim malignen Melanom

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Maximilian Otto Schwicker
aus Ochsenfurt

1904

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. F. P. Gall)

Schnellschnittdiagnostik beim malignen Melanom

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Maximilian Otto Schwicker
aus Ochsenfurt

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Prof. Dr. P. Hermanek
Korreferent: Prof. Dr. F.P. Gall

Tag der mündlichen Prüfung: 16.07.1984

MEINEN ELTERN

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Patientengut, Dokumentation	4
3. Methodik der Schnellschnittdiagnostik (Hermanek und Bunte 1972)	6
4. Ergebnisse	10
4.1. Melanomtypen, Geschlechtsverteilung und Lokalisation der Melanome	11
4.1.1. Melanomtypen und ihre Abhängigkeit vom Geschlecht	11
4.1.2. Lokalisation der Melanome	16
4.2. Ergebnisse der Schnellschnittdiagnostik	18
4.2.1. Allgemeine Ergebnisse	18
4.2.2. Schnellschnittdiagnose: "malignes Melanom, low risk"	20
4.2.3. Schnellschnittdiagnose: "malignes Melanom, high risk"	21
4.2.4. Schnellschnittdiagnose: "malignes Melanom, ohne risk - Angabe"	22
4.2.5. Schnellschnittdiagnose: "sonstiger maligner Tumor"	24
4.2.6. Schnellschnittdiagnose: "unklarer Befund"	24
4.3. Schnellschnittdiagnostik in Abhängigkeit vom Melanomtyp	25

	Seite
4.4.	Schnellschnittdiagnostik in Abhängigkeit vom Melanomrisiko 27
5.	Besprechung 28
5.1.	Die Biopsie bei Verdacht auf malignes Melanom 28
5.2.	Ausmaß der Exzisionsbiopsie 31
5.3.	Schnellschnittuntersuchung und weitere Melanombehandlung 32
5.4.	Ein- und zweizeitiges Vorgehen 35
5.4.1.	Ein- und zweizeitige Exzision des Primärtumors 35
5.4.2.	Ein- und zweizeitige Lymphknotendissektion 36
5.5.	Kriterien und Schwierigkeiten bei der histologischen Beurteilung von Schnellschnitten des malignen Melanoms 36
5.5.1.	Unterschiede zwischen Schnellschnitten und Paraffinschnitten 36
5.5.2.	Beurteilung von Schnellschnitten des malignen Melanoms 37
5.6.	Leistungsfähigkeit der Schnellschnittdiagnostik beim malignen Melanom 40
5.6.1.	Sensibilität 41
5.6.2.	Positiver "Predictive Value" 43
6.	Zusammenfassung 47
7.	Literaturverzeichnis 50



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546206_0036

1. Einleitung

Die Diagnose des malignen Melanoms ist immer noch ein besonderes Problem. Man schätzt, daß die klinische Diagnose selbst bei einem erfahrenen Dermatologen mit einem Unsicherheitsfaktor von 25 % behaftet ist (Braun-Falco 1980). Hornstein gibt für seine Klinik die Anzahl der positiven Fehldiagnosen mit 20 % an, die Zahl von negativen Fehldiagnosen mit 1 % (Hornstein 1981). Das ist insofern verständlich, als es bis zu 70 Läsionen der Haut gibt, die dem malignen Melanom ähneln (Bunte 1975; Hermanek 1974) und es andererseits mehrere Arten des malignen Melanoms gibt, die jeweils im morphologischen Erscheinungsbild stark variieren können.

Tabelle 1, Hauterscheinungen, die häufig mit dem malignen Melanom verwechselt werden (nach Bandmann 1978, Hornstein 1981 und Hundeiker 1979 b).

Pigmentzellnaevus
sog. blauer Naevus
epitheloid-spindelzelliger Naevus (sog. juveniles Melanom
Allan-Spitz)
Halo-Naevus (Sutton)
Tierfellnaevus
Lentigo senilis
(pigmentierte) seborrhoische Keratose
(pigmentierte) aktinische Keratose
(pigmentiertes) apokrines Zystadenom
thrombosiertes Angiom
Granuloma teleangiectaticum
Dermatofibrom bzw. Histiozytom
intrakoriale oder intraepidermale Blutung
(pigmentiertes) Basaliom
spinozelluläres Karzinom
Morbus Kaposi
Fremdkörpertätowierung



Angesichts der klinischen Schwierigkeiten und Fehlermöglichkeiten kann die Diagnose des malignen Melanoms "nur und ausschließlich" durch die histologische Untersuchung bewiesen werden (Bunte 1975).

Grundsätzlich kann eine histologische Diagnose auf Grund einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung oder mit dem sog. Langsamverfahren (Einbettung in Paraffin oder Paraplast) erzielt werden.

Das Langsamverfahren dauert mindestens 24 Stunden, an Wochenenden länger, bis zu drei Tagen. Zwischen Gewebsementnahme zur histologischen Untersuchung und definitiver Therapie besteht so ein Intervall von mindestens zwei bis vier Tagen, wenn organisatorische Verzögerungen mitberücksichtigt werden.

Für das Langsamverfahren kommen entweder Inzisionsbiopsien oder Probeexstirpationen (sog. totale Biopsien) in Frage. Inzisionsbiopsien sind beim malignen Melanom zumindest stark umstritten und werden in Deutschland von den meisten Autoren abgelehnt (Braun-Falco 1975; Hermanek und Schellerer 1972).

Die intraoperative Schnellschnittdiagnostik erlaubt einzeitiges Vorgehen. Der Pathologe beurteilt während des Eingriffes einen ersten Schnitt der exzidierten Hautveränderung und in Abhängigkeit von dieser Diagnose kann nun der Operateur den Eingriff erweitern oder beenden.

Dies ist deshalb so wichtig, da eine Planung der Operation im voraus aus den oben genannten Gründen nicht möglich ist.

Bei im Schnellschnitt diagnostiziertem malignen Melanom können so die gegebenenfalls erforderlichen Maßnahmen, wie z. B. Lymphonodulektomie und Perfusion in einer Sitzung durchgeführt werden.

Dem Patienten wird eine zweite Operation und das Risiko einer Metastasierung im Zeitraum zwischen erstem und zweitem Eingriff erspart (Hermanek und Schellerer 1972). Andererseits können bei Gutartigkeit der Hautveränderung unnötig ausgedehnte Eingriffe vermieden werden.

Diese Arbeit soll am Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen Aussagen über die Leistungsfähigkeit der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik liefern.

2. Patientengut, Dokumentation

Vom klinischen Krebsregister der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen wurden die Daten von 162 Patienten aus dem Zeitraum vom 1.5.1969 bis 31.12.1979 bekanntgegeben, bei denen ein malignes Melanom entfernt und an der Abteilung für klinische Pathologie im Schnellschnitt untersucht worden war.

Die Schnellschnittdiagnosen wurden wie folgt unterteilt:

- malignes Melanom, low risk
- malignes Melanom, high risk
- malignes Melanom, ohne risk - Angabe
- sonstiger maligner Tumor
- benigne Läsionen
- kein eindeutiger Befund (Paraffinschnitt abwarten)

Die Schnellschnittbefunde wurden mit den endgültigen (Paraffinschnitt-) Befunden verglichen.

Die Diagnose malignes Melanom wurde an Paraffinschnitten in jedem Fall von zwei voneinander unabhängigen Pathologen gestellt und zwar an der Abteilung für klinische Pathologie und an der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen.

Als maligne Melanome werden hier ausschließlich Pigmentzelltumoren mit infiltrativem Wachstum zumindest in das Stratum papillare verstanden. Nicht als maligne Melanome gezählt werden auf die Epidermis beschränkte atypische melanozytische Proliferationen (sog. Melanoma in situ, Lentigo maligna, senile Freckles Hutchinson, Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh, praemaligne Melanose, atypische melanozytische Hyperplasie, Melanoma level 1) (Hermanek 1981 b).

Bei den malignen Melanomen wird unterschieden zwischen low und high risk - Melanomen.

Als low risk - Melanome werden Tumoren bezeichnet, die sich im Mikrostadium 2 oder 3 befinden und einen größten vertikalen Durchmesser von unter 0,76 mm aufweisen.

Melanome mit einem Tumordurchmesser von über 0,76 mm und dem Mikrostadium 3, 4 oder 5 werden als sog. high risk - Tumoren bezeichnet (Hermanek 1974).

3. Methodik der Schnellschnittdiagnostik (Hermanek und Bünte 1972)

Für die Schneidbarkeit mit Mikrotomen, die die benötigten dünnen Schnitte für eine genaue mikroskopische Beurteilung liefern, braucht man bei menschlichem Gewebe eine Härtung.

Dies kann durch eine Einbettung in Paraffin erreicht werden, wozu aber ein Zeitaufwand von etlichen Stunden nötig ist. Die Härtung und damit die Schneidbarkeit mit Mikrotomen kann durch Gefrieren der Objekte auf wenige Minuten bis Sekunden verkürzt werden. Darin besteht das Grundprinzip der histologischen Schnellschnittuntersuchung.

Bei der Operation wird in Allgemeinnarkose oder Leitungsanästhesie das verdächtige Hautareal mit einem gewissen Sicherheitsabstand exzidiert. Das exzidierte Gewebe wird von den Operationssälen durch Botengänger in das histologische Laboratorium gebracht. Beim Transport verbleibt das Material ohne Fixationsflüssigkeit.

Die Auswahl der histologisch zu untersuchenden Gewebs-
teile aus dem eingehenden Material erfolgt durch den verantwortlichen Pathologen. Es werden Gewebsblöcke von höchstens 5 bis 6 mm Dicke herausgeschnitten.

Die Schnitte erfolgen dabei senkrecht zur Hautoberfläche an jenen Stellen, an denen der größte vertikale Tumordurchmesser zu erwarten ist. Bei Schrägschnitten ist

keine zuverlässige Beurteilung infiltrativen Wachstums möglich (Hermanek und Schellerer 1972). Die Schnittfläche der Präparate wird makroskopisch beurteilt und überschüssiges subcutanes Fettgewebe entfernt.

Die Schnellschnittuntersuchung selbst wird nach der Methode von Hermanek und Bünte durchgeführt (1972). Eine Fixation erfolgt nicht, da durch die Denaturierung der eiweißreichen Gewebsflüssigkeit die Schnitte nach dem Auftauen schlechter auf den Objektträgern haften. Das Ein- und Auffrieren des Gewebes auf den Kryostatobjekthalter erfolgt mittels Kohlensäure außerhalb der Kühlkammer. Dabei wird ein Schnellgefriergerät mit Kohlensäurebomben im Zweiweg - System verwendet.

Die Objekthalter mit dem darauf angefrorenen Gewebe werden in der Kühlkammer des Kryostatmikrotoms¹⁾ "aufgeblockt"! Die Temperatur beträgt dort - 20 bis - 30 °C.

Die Schnitte haben eine Dicke von etwa 8 μm , fallweise auch bis zu 6 μm .

Nach Anschneiden des Blockes wird ein Schnitt mit der Hand am entfetteten, nicht vorgekühlten, trockenen Objektträger aufgenommen und ohne vorherige Trocknung im

1) Kryostat nach Pearse, SLEE, Mainz

Wärmeschrank sofort mit polychromem Methylenblau gefärbt. Diese Präparate sind nicht haltbar.

Tabelle 2, Färbung mit polychromem Methylenblau
(nach Hermanek und Bunte 1972)

1. 1 - 2 Sekunden in Standkuvette mit 1 %igem polychromen Methylenblau.
2. 1 - 2 Sekunden eintauchen in Leitungswasser (Glaschale) und darin schwenken bis grobe Farbwolken abgegangen sind.
3. Eintauchen in 5 %ige Traubenzuckerlösung (Glaschale) und sofort mit Deckglas verschließen.

Die Verständigung zwischen Pathologen und Operateur erfolgt über eine Gegensprechanlage.

Die Schnellschnittuntersuchung, vom Eintreffen im Laboratorium bis zur Abgabe des Befundes, dauert nicht länger als 5 Minuten, durchschnittlich nur 2 1/2 Minuten.

Das gefrorene Restgewebe wird abgetaut, in Formalin fixiert und dann in Paraffin eingebettet. Mit dem nicht gefrorenen Material erfolgt die übliche Paraffineinbettung.

Fünf Paraffinschnitte der ersten Hälfte der Blöcke werden in der Abteilung für klinische Pathologie befundet. Die andere Hälfte wird an die Dermatologische Universitätsklinik Erlangen gesandt und dort in weiteren Stufenschnitten beurteilt. Bei unterschiedlichen Ergebnissen erfolgt eine gemeinsame Klärung.

Die mikroskopische Beurteilung erfolgt an der Abteilung für klinische Pathologie überwiegend durch denselben Untersucher (Prof. Dr. P. Hermanek), zu einem kleinen Teil durch zwei andere Mitarbeiter der Abteilung (Priv. Doz. Dr. G. Brandt und Dr. J. Giedl).

An der Dermatologischen Universitätsklinik wurden die Präparate durch Prof. Dr. O. P. Hornstein oder Prof. Dr. F. Weidner begutachtet.

4. Ergebnisse

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über alle Patienten des Untersuchungszeitraums.

Tabelle 3,

Patienten mit an Paraffinschnitten gesichertem malignen Melanom im angegebenen Zeitraum	440
davon an der Chirurgischen Klinik Erlangen lediglich Nachresektion oder Therapie von Metastasen	118 (27 %)
okkulten Primärtumor	8 (2 %)
auswärtige Beurteilung der Schnitte des Primärtumors ¹⁾	37 (8 %)
Primärtumor beurteilt, aber kein Schnellschnitt angefertigt	115 (26 %)
Schnellschnittuntersuchung des Primärtumors	162 (37 %)

Die Anzahl der Nachresektionen, Rezidiv- oder Metastasenentfernungen liegt deshalb so hoch, weil der Primärtumor häufig auswärts exzidiert wird und die Patienten nur zur Nachbehandlung bzw. bei Komplikationen an die Chirurgische Universitätsklinik Erlangen, die über entsprechende Erfahrung und Einrichtungen verfügt, überwiesen werden.

1) im Pathologischen Institut der Universität Erlangen
und in der Dermatologischen Universitätsklinik

Bei einer Patientin fanden sich zwei Primärtumoren.
Deshalb liegen 162 Schnellschnittbefunde von nur 161
Patienten vor.

4.1. Melanomtypen, Geschlechtsverteilung und Lokalisation der Melanome

4.1.1. Melanomtypen und ihre Abhängigkeit vom Geschlecht

Die Häufigkeit der einzelnen Melanomtypen bei den 162
Schnellschnitten zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4, Verteilung der Melanomtypen

Superficial spreading Melanom (SSM)	78 (48 %)
Lentigo-maligna Melanom (LMM)	13 (8 %)
Noduläres Melanom (NM)	53 (33 %)
Sonstige	18 (11 %)
insgesamt	162

Bei "sonstigen malignen Melanomen" sind folgende Tumoren eingereiht:

akro-lentiginöses Melanom (ALM) ¹⁾	8 (5 %)
Melanom aus blauem Naevus	1 (1 %)
Melanom auf Boden eines pigmentierten Riesennaevus	1 (1 %)
nicht klassifizierbare Melanome	2 (1 %)
maligne Melanome, bei denen der Typ nicht bestimmt wurde	6 (4 %)

1) auch subungual-volares Melanom

Die Häufigkeit der einzelnen Melanomtypen entspricht etwa den Angaben in der Literatur (Hermanek 1981 b ; Tonak 1980).

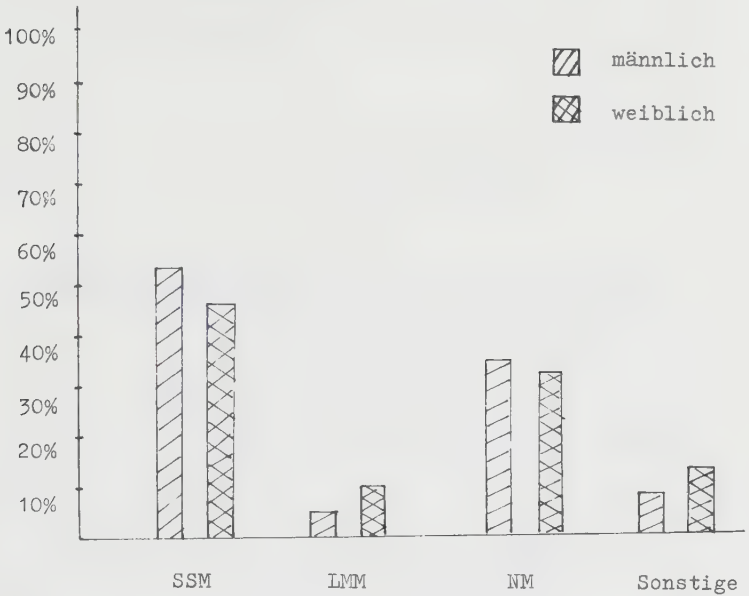
Wenig mehr als ein Drittel der Patienten waren männlichen Geschlechts (36 %), fast zwei Drittel waren Frauen (64 %).

Der häufigste Melanomtyp war bei beiden Geschlechtern das SSM, mit 53 % bei den Männern und 45 % bei den Frauen. Etwa ein Drittel der Tumoren waren jeweils NM. Das LMM war mit 10 % bei den Frauen etwa doppelt so häufig als bei den Männern.

Tabelle 5, Häufigkeit der Melanomtypen in Abhängigkeit vom Geschlecht

	SSM	LMM	NM	sonstige	insgesamt
männl.	31 (53 %)	3 (5 %)	20 (34 %)	5 (8 %)	59 (100 %)
weibl.	47 (46 %)	10 (10 %)	33 (32 %)	13 (13 %)	103 (100 %)
insges.	78 (48 %)	13 (8 %)	53 (33 %)	18 (11 %)	162

Abb. 1, Häufigkeit der Melanomtypen in Abhängigkeit
vom Geschlecht



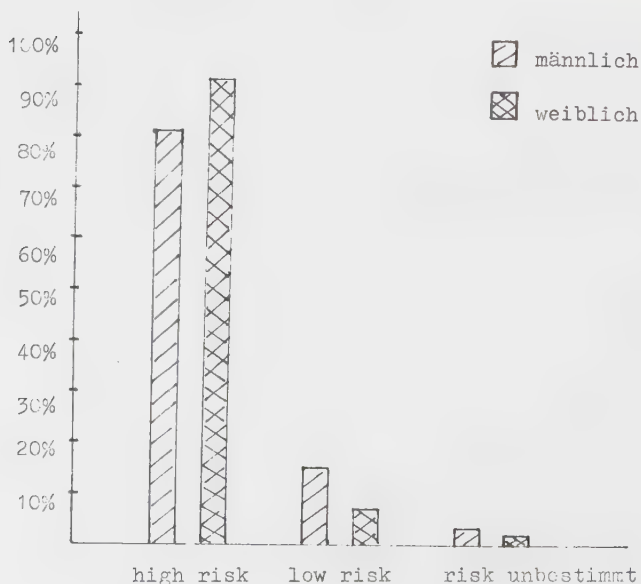
Auf der Ordinate ist die Häufigkeit der Melanomtypen, in Prozent, bezogen auf das Geschlecht, aufgetragen. 100 % entsprechen der Gesamtzahl der Männer bzw. der Frauen im Patientengut.

High risk - Melanome sind mit 88 % (142 Fällen) wesentlich häufiger in diesem Patientengut als low risk - Melanome mit 10 % (16 Fälle). Bei 4 Melanomen war das "risk" unbestimmt.

Tabelle 6, Häufigkeit von high bzw. low risk - Melanomen in Abhängigkeit vom Geschlecht.

	high risk	low risk	unbestimmt	insges.
männl.	48 (81 %)	9 (15 %)	2 (3 %)	59 (100 %)
weibl.	94 (91 %)	7 (7 %)	2 (2 %)	103 (100 %)
insges.	142 (88 %)	16 (10 %)	4 (2 %)	162

Abb. 2, Häufigkeit von high bzw. low risk - Melanomen in Abhängigkeit vom Geschlecht



Auf der Ordinate ist die prozentuale Häufigkeit von high bzw. low risk - Melanom bezogen auf das Geschlecht aufgetragen. 100 % entsprechen der Gesamtzahl der Männer bzw. Frauen im Patientengut.

Tabelle 7, zeigt den Zusammenhang zwischen Tumortyp und Risiko.

Tabelle 7, Verteilung von low und high risk - Tumoren
in Abhängigkeit vom Melanomtyp

	low risk	high risk	risk nicht bestimmt	insges.
SSM	12 (15 %)	66 (85 %)	-	78 (100 %)
LMM	3 (23 %)	10 (77 %)	-	13 (100 %)
NM	-	51 (96 %)	2 (4 %)	53 (100 %)
Sonstige	1 (6 %)	15 (83 %)	2 (11 %)	18 (100 %)
insges.	16 (10 %)	142 (88 %)	4 (2 %)	162

Beim SSM lagen in einem Sechstel, beim LMM fast in einem Viertel der Fälle low risk - Melanome vor. Bei den nodulären Melanomen fand sich kein einziger low risk - Tumor.

Dies entspricht auch den Angaben in der Literatur, wo für das NM ein frühzeitiges oder primäres vertikal-invasives Wachstum beschrieben wird (Hornstein 1981).

4.1.2. Lokalisation der Melanome

Von den 162 Melanomen war fast die Hälfte (76=47 %) am Bein (einschließlich Hüftregion), 23 (14 %) am Arm (einschließlich Schulter) und 63 (39 %) am Rumpf lokalisiert.

Die Ursache der fehlenden Lokalisation an Kopf, Gesicht oder Hals liegt darin, daß Tumoren dieser Lokalisation in Erlangen fast immer an den Spezialkliniken (Universitätsklinik für Zahn- und Kiefererkrankungen bzw. Hals-Nasen- und Ohrenerkrankungen) operiert werden (Tonak 1980).

Beim weiblichen Geschlecht bevorzugt das maligne Melanom den Bereich der unteren Extremität (60 %), beim Mann eher den Rumpf (68 %).

Tabelle 8, Lokalisation und Geschlechtsverteilung

	Obere Extremität	untere Extremität	Rumpf	insges.
männl.	5 (8 %)	14 (24 %)	40 (68 %)	59 (100 %)
weibl.	18 (17 %)	62 (60 %)	23 (22 %)	103 (100 %)
insges.	23 (14 %)	76 (47 %)	63 (39 %)	162

Abb. 3, Lokalisation des malignen Melanoms in Abhängigkeit vom Geschlecht

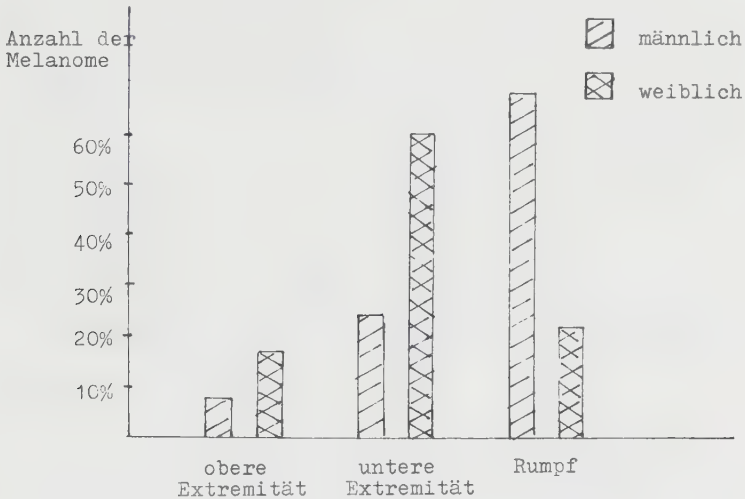


Tabelle 9, Lokalisation und Melanomtyp

	SSM	LM	NM	Sonstige	insges.
obere Extremität	5 (22 %)	3 (13 %)	9 (39 %)	6 (26 %)	23 (100 %)
untere Extremität	38 (50 %)	7 (9 %)	23 (30 %)	8 (11 %)	76 (100 %)
Rumpf	35 (56 %)	3 (5 %)	21 (33 %)	4 (6 %)	63 (100 %)
insges.	78 (48 %)	13 (8 %)	53 (33 %)	18 (11 %)	162

Bei etwa der Hälfte der Melanome von Rumpf und unterer Extremität stellte sich ein SSM heraus (56 % bzw. 50 %).

An Arm und Schulter ergibt sich eine wesentlich geringere Häufigkeit des SSM im Vergleich zu den anderen Melanom-

typen (22 %).

Mehr als die Hälfte der LMM (7 von insgesamt 13) waren an der unteren Extremität lokalisiert. Die relative Häufigkeit ist allerdings an der oberen Extremität mit 13 % im Vergleich zur unteren Extremität mit 9 % und dem Rumpf mit 5 % am größten.

Das NM war an der oberen Extremität der häufigste Melanontyp (39 %). An Fuß bzw. Becken und am Rumpf stellte es jeweils etwa ein Drittel der Melanome bei ungefähr gleicher absoluter Häufigkeit (23=30 % und 21=33 %).

4.2. Ergebnisse der Schnellschnittdiagnostik

4.2.1. Allgemeine Ergebnisse

Tabelle 10, Schnellschnittbefunde

Schnellschnittdiagnosen insgesamt		162
Schnellschnitt- diagnose:	malignes Melanom, low risk	5 (3 %)
	malignes Melanom, high risk	49 (30 %)
	malignes Melanom, ohne risk-Angabe	75 (46 %)
	sonstiger maligner Tumor	2 (1 %)
	benigne Läsion	0 -
	kein eindeutiger Befund	31 (19 %)
		129 (80 %)

Als richtig positive Schnellschnittbefunde sind jene Fälle zu werten, bei denen das maligne Melanom schon im Schnellschnitt verbindlich diagnostiziert wurde. Dies war bei 129 (80 %) Melanomen der Fall.

Bei 2 (1 %) Melanomen wurde das Melanom im Schnellschnitt nicht erkannt, vielmehr ein sonstiger maligner Hauttumor diagnostiziert.

Bei 31 (19 %) Melanomen wurde im Schnellschnitt keine Diagnose gestellt, vielmehr der Befund als unklar bezeichnet und auf das Ergebnis der Paraffinschnittuntersuchung verwiesen.

Als klinisch wichtige Parameter zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit eines diagnostischen Verfahrens kommen bei der Diagnose des malignen Melanoms vor allem die Sensibilität und der positive "Predictive Value" in Frage.

Als Sensibilität wird bezeichnet:

$$\frac{\text{Zahl positiver Testergebnisse}}{\text{Zahl aller tatsächlich positiven Ergebnisse}}$$

Für die Schnellschnittdiagnose des Melanoms angewandt, entspricht die Sensibilität der Schnellschnittuntersuchung:

$$\frac{\text{Zahl der Schnellschnittbefunde malignes Melanom}}{\text{Zahl aller untersuchten malignen Melanome}}$$

Die Sensibilität betrug in unserem Untersuchungsgut
 $129/162 = 80 \%$.

Der positive "Predictive Value" sagt, wie oft ein abgegebener positiver Befund tatsächlich richtig positiv war. In unserem Untersuchungszeitraum wurde 129 mal die Schnellschnittdiagnose malignes Melanom gestellt; sie war stets richtig, der positive "Predictive Value" beträgt somit 100 %.

Richtig negative Befunde (klinische Verdachtsdiagnose wird durch Kryostat- und Paraffinschnitt nicht bestätigt) wurden bei dieser Untersuchung nicht miterfaßt, ebensowenig falsch positive Ergebnisse (klinische Verdachtsdiagnose wird im Schnellschnitt bestätigt, jedoch nicht im Paraffinschnitt). Hermanek (1981 b) hat berichtet, daß an der Abteilung für klinische Pathologie bis Februar 1980 im Schnellschnitt niemals fälschlicherweise ein malignes Melanom diagnostiziert wurde.

4.2.2. Schnellschnittdiagnose: "malignes Melanom, low risk"

Von diesen fünf Fällen wurden vier im Paraffinschnitt bestätigt, einer erwies sich als high risk - Melanom.

Tabelle 11, Die verschiedenen Melanomtypen bei Schnellschnittdiagnose: "malignes Melanom, low risk"

Schnellschnittdiagnosen, malignes Melanom, low risk	5
davon SSM, low risk	2 (40 %)
SSM, high risk	1 (20 %)
LMK, low risk	2 (40 %)

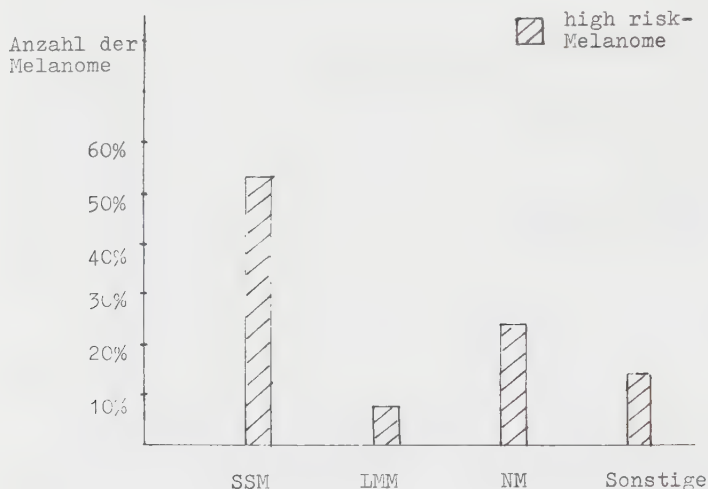
4.2.3. Schnellschnittdiagnose: "malignes Melanom,
high risk"

Die Diagnose: "malignes Melanom, high risk" wurde 49 mal im Schnellschnitt gestellt. Alle diese Fälle wurden im Paraffinschnitt bestätigt.

Tabelle 12, Die verschiedenen Melanomtypen bei Schnellschnittbefund: "high risk - Melanom"

Schnellschnittdiagnosen, malignes Melanom, high risk	49
davon SSM, high risk	26 (53 %)
LMK, high risk	4 (8 %)
NM, high risk	12 (24 %)
Sonstige, high risk	7 (14 %)

Abb. 4, Die verschiedenen Melanomtypen bei Schnellschnittbefund: "high risk - Melanom"



4.2.4. Schnellschnittdiagnose: "malignes Melanom, ohne risk - Angabe"

In 75 Fällen (46 %) wurde im Schnellschnitt ein malignes Melanom richtig diagnostiziert, ohne daß entscheidbar war, ob es sich um ein high oder low risk - Melanom handelte.

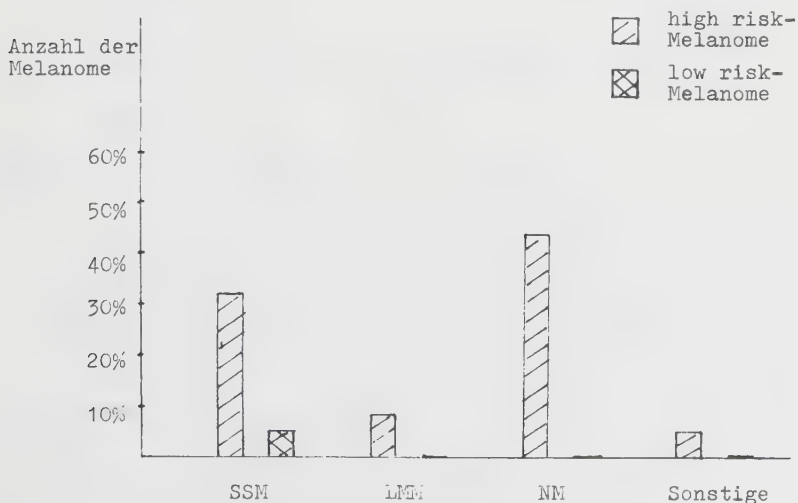
In der endgültigen Beurteilung erwiesen sich fast 90 % davon als high - risk Melanome.

Tabelle 12, Die verschiedenen Melanomtypen bei Schnellschnittbefund: "malignes Melanom, ohne risk - Angabe"

	high risk	low risk	risk nicht bestimmt	insges.
SSM	24 (32 %)	4 (5 %)	-	28 (37 %)
MM	6 (8 %)	-	-	6 (8 %)
NM	33 (44 %)	-	2 (3 %)	35 (47 %)
Sonstige	4 (5 %)	-	2 (3 %)	6 (8 %)
insges.	67 (89 %)	4 (5 %)	4 (5 %)	75 (100 %)

Bei vier Fällen war keine Beurteilung hinsichtlich Risiko gemacht worden. Vom Tumortyp lagen hier zwei NM vor; bei den anderen zwei war der Melanomtyp nicht bestimmt worden.

Abb. 5, Die verschiedenen Melanomtypen bei Schnellschnittbefund: "malignes Melanom, risk nicht bestimmt"



4.2.5. Schnellschnittdiagnose: "sonstiger maligner Tumor"

In zwei Fällen wurde im Schnellschnitt eine falsche Diagnose gestellt: einmal wurde ein Basalzellkarzinom, zum zweiten ein spinocelluläres Karzinom (Typ Epithélioma pavimenteux métatypique intermédiaire) diagnostiziert.

Beide Fälle erwiesen sich im Paraffinschnitt als noduläre high risk - Melanome, eines hiervon amelanotisch.

Der Befund Basalzellkarzinom stammt von einem Mitarbeiter, der andere falsche Schnellschnittbefund vom Vorstand der Abteilung für klinische Pathologie.

4.2.6. Schnellschnittdiagnose: "unklarer Befund"

Keine eindeutige Diagnose konnte bei 31 Fällen (19 %) gestellt werden.

Tabelle 13, Die verschiedenen Melanomtypen bei unklarem Schnellschnittbefund.

	richtige Diagnose	unklarer Befund	insges.
low risk SSM	6 (5 %)	6 (19 %)	16
LM	2 (2 %)	8 (6 %) 1 (3 %) 8 (26 %)	
Sonstige	-	1 (3 %)	
high risk SSM	51 (40 %)	15 (48 %)	140
LM	10 (8 %)	-	
MM	45 (36 %) 117 (94 %)	23 (74 %) 8 (13 %)	
Sonstige	11 (9 %)	1 (1 %)	
insges.	125 (100 %)	31 (100 %)	156

Kein eindeutiger Befund konnte bei der Hälfte der 16 low risk - Melanome abgegeben werden, bei high risk - Melanomen fanden sich jedoch nur bei 23 von 140 Fällen (16 %) unklare Befunde. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,01$).

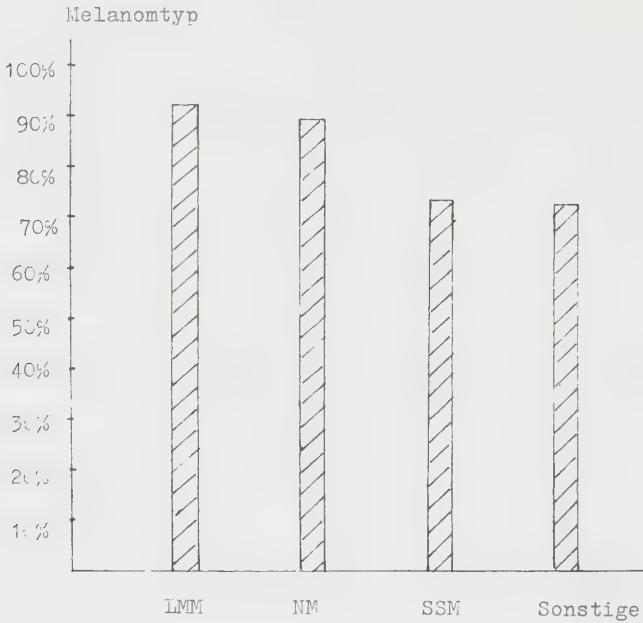
4.3. Schnellschnittdiagnostik in Abhängigkeit vom Melanomtyp

Tabelle 14, Schnellschnittdiagnosen in Abhängigkeit vom Melanomtyp

Melanom- typ Schnell- schnitt- befund	LMM n=13	NM n=53	SSM n=78	Sonstige n=18
richtige Melanom- diagnose	12 (92 %)	47 (89 %)	57 (73 %)	13 (72 %)
unklarer Befund	1 (8 %)	4 (8 %)	21 (27 %)	5 (27 %)
sonstiger maligner Tumor	-	2 (4 %)	-	-

Beim LMM und beim nodulären Melanom konnten jeweils etwa 90 %, beim SSM und sonstigen Melanomtypen nur etwas mehr als 70 % der Tumoren schon im Schnellschnitt richtig erkannt werden. Graphisch ist dies in Abbildung 6 dargestellt.

Abb. 6, Schnellschnittdiagnostik in Abhängigkeit vom



Auf der Ordinate ist die Häufigkeit von richtigen Schnellschnittdiagnosen bezogen auf den jeweiligen Melanomtyp aufgetragen. 100 % entsprechen dabei der Anzahl der Melanome von einem Typ.

4.4. Schnellschnittdiagnostik in Abhängigkeit vom Melanomrisiko

Tabelle 15, Schnellschnittdiagnosen in Abhängigkeit vom
Melanomrisiko

	high risk n=142	low risk n=16
richtige Melanom- diagnose	117 (82 %)	8 (50 %)
unklarer Befund	23 (16 %)	8 (50 %)
sonstiger maligner Tumor	2 (1 %)	-

Tabelle 15, zeigt, daß bei low risk - Melanomen die
Melanomdiagnose nur in 50 % schon im Schnellschnitt
möglich ist, bei high risk - Melanomen aber in mehr
als 80 %.

5. Besprechung

5.1. Die Biopsie bei Verdacht auf malignes Melanom

Bei der Biopsiediagnostik muß unterschieden werden zwischen Inzisions- und Exzisionsbiopsie. Die folgende Diskussion bezieht sich nur auf die Inzisionsbiopsie oder Probeexzision, bei der Teile des malignen Melanoms entfernt und histologisch beurteilt werden. Die Totaloperation des malignen Melanoms erfolgt dann einige Tage später in Abhängigkeit vom histologischen Befund.

Daß eine maligne Degeneration eines Junctionalen Nävus durch das Trauma der Biopsie ausgelöst werden kann, wird von den meisten Autoren verneint (Rueff u. Bedacht 1968; Gartmann 1964).

Die Frage ist, ob durch einen Schnitt in den Tumor die Aussaat von Tumorzellen gefördert wird.

Diese Gefahr wird beim malignen Melanom wegen seines histologischen Aufbaus hoch veranschlagt (Hofmann 1964). Denn sowohl Melanozyten als auch Melanomzellen sind untereinander nur durch dendritische Ausläufer, nicht aber durch Interzellularbrücken miteinander verbunden und neigen nach der mitotischen Teilung zu Segregation (Hornstein 1972; Braun-Falco 1975).

Durch die lockere Aggregation der Melanomzellen wird ihre Einschwemmung in kleine Gefäße und ihre frühe vorwiegend lymphovasale Metastasierung verständlich.

Gegner der Inzisionsbiopsie halten eine Tumoraussaat durch die Eröffnung von Lymphspalten und Gefäßen und die Verschleppung der unmittelbar anliegenden Melanomzellen für wahrscheinlich (Hofmann 1964; Weidner 1973).

Die meisten Autoren lehnen die Teilexzision wegen der noch bestehenden Unklarheit ab (Braun-Falco 1975; Gartmann 1976; Van Slooten 1974).

"Die Inzisionsbiopsie bei Verdacht auf malignes Melanom wird in Mitteleuropa allgemein abgelehnt, zum Teil als schwerer Kunstfehler bezeichnet" (Hermanek 1974).

Braun-Falco (1975) betont aber auch, daß über den Einfluß von Probeexzisionen bei Tierexperimenten konträre Resultate vorliegen, und zwar einerseits statistisch signifikante und andererseits statistisch nicht faßbare ungünstige Effekte auf die Metastasenhäufigkeit.

Als Befürworter von Biopsien seien Epstein et al (1969) und Veronesi und Cascinelli (1979) angeführt.

Epstein hat 115 Patienten, bei denen zuerst eine Probeexzision oder einfache Exzision und erst einige Tage später eine sekundäre komplette Operation vorgenommen wurde, verglichen mit 55 Fällen von sofortiger Radikalooperation. Er fand bei der ersten Gruppe sogar höhere Überlebensraten, eine 10 - Jahres - Überlebensfrist von 65 % gegenüber nur 56 %, was sich wohl dadurch erklärt, daß Biopsien vor allem bei den weniger fortgeschrittenen

früheren Stadien vorgenommen wurden.

Epstein argumentiert, daß Biopsien deshalb sinnvoll seien, da die Überlebenschancen der Patienten durch die Verzögerung der Operation nicht verringert würden, andererseits aber unnötig radikale und verstümmelnde Eingriffe vermieden werden könnten. Denn nur 2,1 % der melanotischen Veränderungen der Haut würden sich als maligne Melanome erweisen (Epstein et al 1969).

Veronesi und Cascinelli berichten, daß ihren Erfahrungen nach die Prognose nicht signifikant schlechter ist, wenn nach der Biopsie eine Radikaloperation innerhalb von vier Wochen folgt. Sie berufen sich auch auf eine Studie des World Health Organisation (WHO) Collaborating Centers for Evaluation of Methods of Diagnosis and Treatment of Melanoma (Veronesi und Cascinelli 1979).

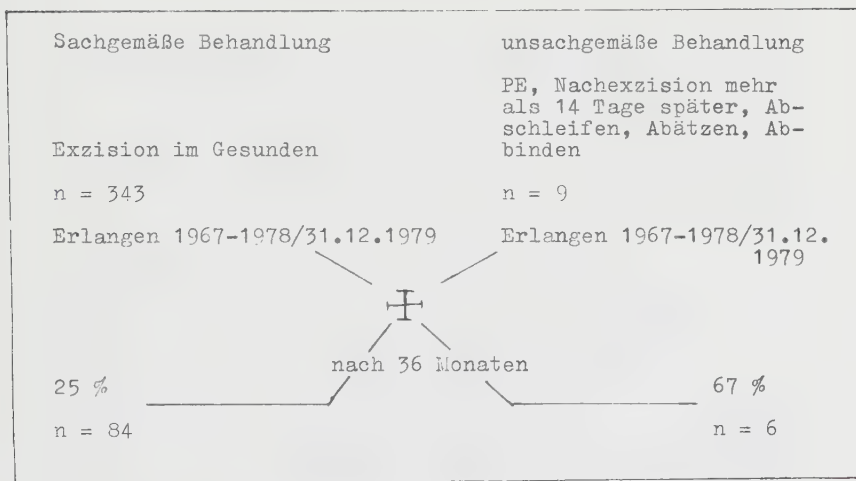
Eine korrekt durchgeführte Probeexzision scheint, wenn man Statistiken aus den USA mitberücksichtigt, ohne nachteilige Folgen zu sein (Bünte und Hermanek 1979).

Angesichts dieser kontroversen Meinungen stellt heute die Exzisionsbiopsie mit anschließender Schnellschnittuntersuchung die Methode der Wahl dar (Braun-Falco 1975 und 1980).

Von den korrekten Probeexzisionen mit rascher Nachexzision müssen andere Behandlungen abgegrenzt werden, wie Probeexzision und Nachexzision zu späterem Zeitpunkt,

Abschleifen, Abätzen oder Abbinden. Bei 9 Melanompatienten, die nach solcher unsachgemäßer Therapie in Erlangen nachbehandelt wurden, sind innerhalb der nächsten 36 Monate 2/3 verstorben, bei korrekter Therapie dagegen nur 1/4 (Gall und Tonak 1981).

Abb. 7, Behandlungsergebnisse nach sachgemäßer und unsachgemäßer Therapie (nach Gall und Tonak 1981).



5.2. Ausmaß der Exzisionsbiopsie

An der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen werden Inzisionsbiopsien nicht vorgenommen.

Die Exzisionsbiopsie erfolgt bei "klinisch sicherem" Melanom mit einem Sicherheitsabstand von 5 cm im Radius und gegen die Tiefe zu bis einschließlich der Faszie.

Bei besonderen Lokalisationen, z. B. im Gesicht, kann eine Exzision mit geringerem Sicherheitsabstand notwendig sein. Bei Melanomen der Finger und Zehen sind Teilamputationen erforderlich (Gall und Tonak 1981).

Eine Schnellschnittuntersuchung findet hierbei heute nur dann statt, wenn sich hinsichtlich der weiteren Behandlung unmittelbare Konsequenzen ergeben (siehe S. 33 ff.).

Bei "klinisch unsicherer" Diagnose wird 1 bis 2 cm im Gesunden exzidiert und eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt. Lautet der Befund der Kryostatschnittuntersuchung auf malignes Melanom, so erfolgt die Erweiterung der Operation in der gleichen Sitzung.

"Der diagnostische Wert der Kryostatschnittuntersuchung liegt darin, einerseits unnötig großzügige und verstümmelnde Operationen zu vermeiden und andererseits Zweiteingriffe, d. h. Nachoperationen, auf ein Minimum zu reduzieren"(Braun-Falco und Konz 1980).

5.3. Schnellschnittuntersuchung und weitere Melanombehandlung

Das heutige Behandlungskonzept des malignen Melanoms berücksichtigt primär das klinische Stadium, die Infiltrationstiefe (Melanomrisiko) und die Lokalisation (Tonak et al 1981).

Besonders bei malignen Melanomen des klinischen Stadiums I (Primärtumor ohne erkennbare Metastasierung) ist die Stellung der Schnellschnittdiagnostik zu präzisieren.

Abb. 8, Erlanger Therapieschema für maligne Melanome des klinischen Stadiums I (nach Tonak et al 1981).

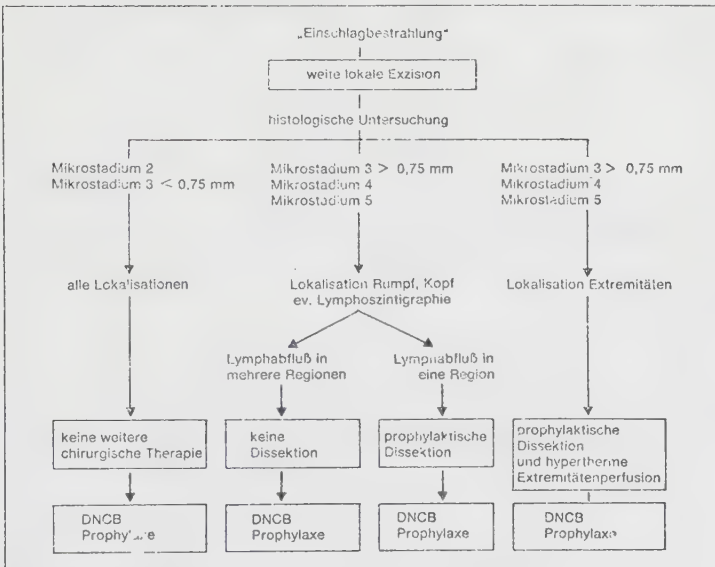


Abb. 4 Erlanger Therapieschema für maligne Melanome des klinischen Stadiums I.

Die Lymphknotendissektion erfolgt bei high risk - Tumoren der Extremitäten in gleicher Sitzung mit der hyperthermen Extremitätenperfusion (mit Melphalan). Beide Maßnahmen werden nach Abheilung der Exzisionswunde vorgenommen.

Die Schnellschnittuntersuchung wird daher bei diesen Fällen nur vorgenommen bei fraglicher klinischer Diagnose und primärer Exzision mit schmalem Sicherheitsabstand. Ziel ist dabei allein die Diagnosestellung, um noch in gleicher Sitzung die Nachexzision mit weitem Sicherheitsabstand vorzunehmen. Eine Bestimmung der Infiltrationstiefe im Schnellschnitt ist nicht erforderlich, weil ohne unmittelbare Konsequenz.

Wenn ein Extremitätentumor weniger als 10 cm vom regionalen Lymphknotengebiet entfernt liegt, wird die Exzision des Tumors und die Lymphknotendissektion in Kontinuität angestrebt.

In diesen Fällen wird am vorerst exzidierten Tumor im Schnellschnitt zu zwei Fragen Stellung genommen:

- 1, liegt tatsächlich ein malignes Melanom vor?
- 2, ist dies Melanom ein low risk- oder high risk - Tumor?

Kann im Schnellschnitt die Diagnose malignes Melanom high risk gestellt werden, wird in gleicher Sitzung die weite Exzision mit kontinuierlicher Lymphknotendissektion abgeschlossen.

Bei Tumoren im Bereich von Kopf, Hals und Rumpf hat die Schnellschnittuntersuchung des exzidierten Tumors neben der Sicherung der Diagnose zur Eindringtiefe bzw. dem Risiko dann Stellung zu nehmen, wenn der Lymphabfluß entsprechend der Lokalisation bzw. nach dem Ausfall der Lymphszintigraphie vorhersagbar ist und nur in eine Lymphabflußstation erfolgt. Da in diesem Fall bei high risk - Melanomen eine prophylaktische Dissektion erfolgt, wird im Schnellschnitt versucht, das Melanomrisiko zu bestimmen. Kann die Diagnose eines high risk - Melanoms gestellt werden, erfolgt noch in gleicher Sitzung die Lymphknotendissektion.

5.4. Ein- und zweizeitiges Vorgehen

5.4.1. Ein- und zweizeitige Exzision des Primärtumors

Bei einem Vergleich zwischen ein- und zweizeitiger Exzision bei Melanompatienten im klinischen und pathologischen Stadium I, zeigte sich, daß die Überlebensraten der Patienten sich statistisch nicht signifikant unterscheiden (Gall und Tonak 1981).

Eine zweizeitige Operation kann deshalb in Kliniken, die über die Möglichkeiten der Schnellschnittdiagnostik nicht verfügen, ohne Verringerung der Heilergebnisse durchgeführt werden, wenn die Nachexzision nur wenige Tage nach Entfernung des Primärtumors erfolgt (Hermanek 1981 a) .

5.4.2. Ein- und zweizeitige Lymphknotendissektion

Obwohl manche Autoren (Rueff und Bedacht 1968) ein zeitliches Intervall zwischen Tumorexzision und regionaler Lymphknotendissektion für Patienten, bei denen keine kontinuierliche Monoblockdissektion möglich ist, bevorzugen, wird in Erlangen jeder Zeitverlust zwischen Exzision des Primärtumors und Dissektion der regionalen Lymphknoten vermieden, da in diesem Zeitraum Melanomzellen disseminieren und zum Ausgangspunkt von Fernmetastasen werden können (Gall und Tonak 1981).

Eine Untersuchung am Erlanger Krankengut ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Überlebensraten bei ein- und zweizeitiger Lymphknotendissektion, wenn die Dissektion innerhalb von 8 Wochen nach der Exzision des Primärtumors durchgeführt wurde (Gall und Tonak 1981).

5.5. Kriterien und Schwierigkeiten bei der histologischen Beurteilung von Schnellschnitten des malignen Melanoms

5.5.1. Unterschiede zwischen Schnellschnitten und Paraffinschnitten

Die Güte von Schnellschnitten steht bei der modernen Methodik, insbesondere bei Verwendung von Kryostatmikrotomen, der von Paraffinschnitten nicht mehr nach. Durch

diese Technik ist eine Schichtdicke von 8 μ m ohne weiteres erreichbar. Bei solcher Qualität ist eine zytologische Beurteilung durchaus möglich (Hermanek und Bunte 1972).

Eine Differenz zwischen Schnell- und Paraffinschnitt besteht in der unterschiedlichen Artefaktbildung durch die verschiedene Gewebsbehandlung.

Da beim Schnellschnittverfahren zur Herstellung nicht haltbarer Präparate die Vorfixation entfällt, ist die Artefaktbildung ausschließlich durch Gefrieren und Auftauen bedingt und damit minimal.

Beim Paraffinverfahren ist die Artefaktbildung als Folge der Fixation, Entwässerung, Entspriten und Paraffindurchtränkung des Blockes beträchtlich. Dies ergibt im wesentlichen Schrumpfungseffekte und diese am stärksten bei Zwischensubstanzen und im Gewebe vorhandenen Hohlräumen (Hermanek und Bunte 1972).

Beide Techniken unterscheiden sich weiterhin in der Färbung, die vielfach voneinander abweicht.

5.5.2. Beurteilung von Schnellschnitten des malignen Melanoms

Bei der Schnellschnittuntersuchung ist es wichtig "nur bei absoluter Sicherheit die Diagnose eines malignen Melanoms zu stellen, bei auch nur geringstem Zweifel aber bis zur Anfertigung von Paraffinschnitten zuzuwarten" (Hermanek und Bunte 1972).

Falsch positive Befunde sollten eine extreme Seltenheit sein (Mc Govern 1977), denn ihre Konsequenzen sind unnötig große Operationen und nicht mehr rückgängig zu machen.

Außerst schwierig ist die Differentialdiagnose zwischen malignem Melanom und aktiven pigmentierten Nävuszellnävi (Braun-Falco und Konz 1980), sowie die Abgrenzung von beginnendem malignen Melanom und Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh, da hierfür nur der Nachweis echten infiltrativen Wachstums in das Corium entscheidend ist und zelluläre Atypien kaum herangezogen werden können (Hermanek und Bunte 1972).

Die Unterscheidung zwischen malignem Melanom und benignem juvenilem Melanom sollte überhaupt nicht im Schnellschnitt vorgenommen werden (Hermanek und Bunte 1972; Hermanek und Schellerer 1972).

Eine unsichere Diagnose im Schnellschnitt kommt nach Little und Davis (1974) besonders vor bei:

- oberflächlicher Lage des Tumors
- starker Lymphozyten - Infiltration
- partieller oder vollständiger Tumor - Regression
- ungewöhnlicher Zellanordnung
- schwacher Pigmentation
- pseudoepithelialer Hyperplasie
- nävusähnlichen Zellen

In unseren Untersuchungen wurden dementsprechend vor allem low risk - Melanome wesentlich seltener schon im Schnellschnitt diagnostiziert als high risk - Tumoren.

Voraussetzung für die Diagnose eines malignen Melanoms im Schnellschnitt sind folgende Kriterien (Hermanek und Bunte 1972):

1. ausgeprägte Kernpolymorphie
2. Mitosen wenigstens in jedem 5. Gesichtsfeld bei stärkerer Vergrößerung (Objektiv 25 : 1)
3. atypische Pigmentzellansammlungen auch in der Epidermis

Bei der Beurteilung der Kryostatschnitte spielt die Erfahrung des Pathologen eine große Rolle. Deshalb gilt das Schnellschnittverfahren dort als nicht empfehlenswert, wo Melanombeurteilungen nur selten anfallen (Little und Davis 1974; Hermanek und Bunte 1972).

5.6. Leistungsfähigkeit der Schnellschnittdiagnostik beim malignen Melanom

Für die Beurteilung einer diagnostischen Methode stehen verschiedene Parameter zur Verfügung:

- 1, Sensibilität = $\frac{\text{Zahl positiver Testergebnisse}}{\text{Zahl aller positiven Fälle}}$
- 2, Spezifität = $\frac{\text{Zahl negativer Testergebnisse}}{\text{Zahl aller negativen Fälle}}$
- 3, positiver
"Predictive Value" = $\frac{\text{Zahl richtig positiver Testergebnisse}}{\text{Zahl aller positiven Testergebnisse}}$
- 4, negativer
"Predictive Value" = $\frac{\text{Zahl richtig negativer Testergebnisse}}{\text{Zahl aller negativen Testergebnisse}}$

In dieser Studie stehen aus klinischer Sicht Sensibilität und positiver "Predictive Value" im Vordergrund.

Zahlen über die Ergebnisse der Schnellschnittuntersuchung beim malignen Melanom wurden zuerst von Milton und Jeli-hovsky (1962) publiziert. 1969 berichteten Hirst et al aus Australien, 1972 Hermanek und Schellerer wie Hermanek und Bunte (1972) über die Erlanger Erfahrungen aus den Jahren 1969 - 1971. Hirst et al veröffentlichten 1972 ihre Ergebnisse bei einer größeren Anzahl von Schnellschnitten. Weitere Berichte liegen vor von Little und Davis aus Australien (1974), sowie neuerdings (1980) von Braun-Falco und Konz aus der Münchener Dermatologischen

Klinik.

Bei den Erlanger Zahlen wird nachstehend zwischen der ersten und zweiten Periode unterschieden. Die erste umfaßt die Zeit vom 8.5.69 bis 2.11.71 (Hermanek und Bunte 1972), die zweite die Zeit vom 3.11.71 bis 31.12.79.

Die jährliche Zahl von Schnellschnittuntersuchungen von Melanomen hat sich in den letzten Jahren trotz beträchtlicher Zunahme der Melanompatienten der Erlanger Klinik verringert, da infolge der Einführung der hyperthermen Perfusionstherapie bei Extremitätentumoren bei diesen Tumoren nur mehr bei klinisch fraglicher Diagnose eine Schnellschnittuntersuchung vorgenommen wird (s. S. 34).

5.6.1. Sensibilität

Tabelle 16, zeigt die Werte des Schrifttums und im Vergleich dazu die Erlanger Ergebnisse.

Die Quote richtiger Schnellschnittbefunde in Erlangen hat sich im Laufe der Zeit etwas verringert, Das ist Ausdruck einer allmählichen Zunahme früher Melanomstadien und der dabei größeren diagnostischen Schwierigkeiten, andererseits auch der extrem "konservativen" Haltung, d. h. des Grundsatzes, die Schnellschnittdiagnose nur bei absoluter Sicherheit zu stellen (Hermanek 1981 b) (s. auch S. 37).

Die Erlanger Resultate sind weniger günstig als jene aus Australien (Hirst et al 1972; Little und Davis 1974),

sie entsprechen mit einer Quote richtiger Schnellschnittdiagnosen von 80 % jener der Münchener Dermatologischen Klinik (82 %) (Braun-Falco und Konz 1980).

Tabelle 16, Ergebnisse der Schnellschnittdiagnostik des malignen Melanoms bei verschiedenen Untersuchungen

Ergebnisse Autoren	Zahl der tatsächlichen malignen Melanome	richtige Schnell- schnitt- diagnosen = Sensibilität	Schnellschnitt- diagnosen	
			falsch	unklar
Milton und Jelihovsky 1962	16	11 = 69 %	3 (19 %)	2 (13 %)
Nirst et al 1972	215	197 = 92 %	18 (8 %)	
Little und Davis 1974	162	147 = 91 %	-	15 (9 %)
Braun- Falco und Konz 1980	123	101 = 82 %	13 (11 %)	9 (7 %)
Summe Literatur	516	456 = 88 %		
Erlangen: Serie I	47	41 = 87 %	-	6 (13 %)
Serie II	115	88 = 77 %	2 (2 %)	25 (22 %)
insgesamt	162	129 = 80 %	2 (1 %)	31 (19 %)

Bei falsch negativen Befunden wurden folgende Schnellschnitt Diagnosen gestellt:

Milton und Jelihovsky 1962	2 mal Basalzellkrebs 1 mal Compoundnaevus
Hirst et al 1972	Compoundnaevus oder blauer Naevus
Braun-Falco und Konz 1980	junctional aktiver Naevuszellnaevus
Erlangen	1 mal Basalzellkrebs 1 mal spinözelluläres Karzinom (Épithélioma pavimenteux métatypique intermédiaire)

5.6.2. Positiver "Predictive Value"

Für die klinische Bedeutung besonders wichtig ist der positive "Predictive Value". Er sagt dem Kliniker, inwieweit er einer positiven Diagnose vertrauen kann. Es handelt sich um den reziproken Wert der Quote falsch positiver Befunde.

Tabelle 17, gibt hierüber Auskunft.

Tabelle 17,

Ergebnisse Autoren	abgegebene positive Befunde malignes Melanom	davon tatsäch- lich malignes Melanom	positiver "Predictive Value"	Prozentsatz falsch positiver Befunde
Milton und Jelinovsky 1962	11	11	100 %	0 %
Hirst et al 1972	199	197	99 %	1 %
Little und Davis 1974	149	147	99 %	1 %
Braun- Falco und Konz 1980	104	101	97 %	3 %
Summe Literatur	463	456	98 %	2 %
Erlangen: Serie I	41	41	100 %	0 %
Serie II	38	38	100 %	0 %
insgesamt	129	129	100 %	0 %

Bei Hirst et al 1972 wurden zwei Schnellschnittbefunde hier als falsch positive mitgezählt, obwohl der Befund "malignitätsverdächtig" lautete und zwar deshalb, weil auf ihrer Grundlage eine weite Nachexzision mit Lymphknotendissektion erfolgte. Tatsächlich lagen jeweils Compoundnaevi vor.

Die beiden falsch positiven Melanombefunde bei Little und Davis (1974) wurden gestellt:

- 1, bei einer Kombinationsform von Compound- und Spitz-Naevus (sog. juveniles Melanom)
- 2, bei einer Kombination von Compound- und zellreichem blauen Naevus.

In beiden Fällen wurde auf Grund der Schnellschnittbefunde eine weite Nachexzision und Axilladisektion vorgenommen.

Von Braun-Falco und Konz (1980) wurde die Schnellschnittdiagnose malignes Melanom dreimal fälschlich bei junktionalem aktiven Naevus gestellt.

In allen Fällen wurde eine ausgedehnte Exzision mit anschließender plastischer Deckung durchgeführt.

Die Erlanger Serie zeigt, daß bei entsprechender Zurückhaltung falsch positive Schnellschnittbefunde vermieden werden können. Allerdings ist dies mit einer leichten Verringerung der Zahl richtiger Schnellschnittbefunde verbunden (S. 41 f.).

Insgesamt zeigen die Erlanger Ergebnisse ebenso wie jene des Schrifttums, daß die Schnellschnittuntersuchung beim malignen Melanom in der Hand des hiermit vertrauten Pathologen eine wertvolle und verlässliche diagnostische Methode darstellt. An allen Zentren, an denen Melanome

in größerer Zahl behandelt werden, sollte diese Methode zum Einsatz gelangen und in den Diagnose- und Therapieplan eingebaut werden.

6. Zusammenfassung

1. Die Schnellschnittuntersuchung melanomverdächtiger

Läsionen sollte heute stets mittels Kryostatmikrotomie erfolgen.

Die Schwierigkeiten hierbei liegen in der im Vergleich zum Paraffinschnitt minimalen Artefaktbildung und unterschiedlichen Färbung.

Bei der Schnellschnittuntersuchung einer melanomverdächtigen Läsion ist besonders wichtig, nur bei absoluter Sicherheit die Diagnose eines malignen Melanoms zu stellen.

2. Von 162 primären Melanomen, deren Schnellschnitte an der Abteilung für klinische Pathologie der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen im Zeitraum vom 1.5. 1969 bis 31.12.1979 befundet worden waren, wurden die Ergebnisse der Schnellschnittuntersuchung mit den endgültigen Befunden verglichen.

3. 129 mal (80 %) konnte das maligne Melanom schon im Schnellschnitt diagnostiziert werden. Bei 31 Melanomen (19 %) konnte kein sicherer Befund abgegeben werden, in 2 Fällen (1 %) wurden fälschlicherweise sonstige maligne Tumoren diagnostiziert.

Die Sensibilität beträgt somit 80 %; für den positiven "Predictive Value" ergibt sich, da keine falsch positiven Befunde abgegeben worden waren, ein Wert von 100 %.

4. Alle malignen Melanome, die im Schnellschnittbefund als high risk - Tumoren angegeben worden waren, wurden durch die Paraffinschnitte bestätigt (49). Von 5 im Schnellschnitt diagnostizierten low risk - Melanomen erwies sich eines als high risk.
5. Lentigo - maligna Melanome und Noduläre Melanome konnten in etwa 90 % aller Fälle schon im Schnellschnitt sicher erkannt werden, Superficial spreading Melanome und sonstige Melanome nur in wenig mehr als 70 %. Bei low risk - Melanomen mußte in der Hälfte der Fälle das Paraffinschnittergebnis abgewartet werden, bei den high risk - Melanomen konnte die Diagnose in 84 % schon im Schnellschnitt gestellt werden.
6. Die Erlanger Ergebnisse wurden mit den Angaben des Schrifttums verglichen. Diese schwanken bei der Sensibilität zwischen 69 % und 92 %, beim positiven "Predictive Value" zwischen 98 % und 100 %.
7. Zur Frage der Biopsie bei Verdacht auf malignes Melanom gehen die Meinungen in der Literatur stark auseinander. Sicher schädlich ist eine unsachgemäße Behandlung, wie z. B. ein zu großer Zeitraum zwischen Biopsie und Radikaloperation, Abätzen o. ä.
Eine korrekt durchgeführte Probeexzision und sofortige ausgedehnte Operation nach feststehendem Paraffinschnittergebnis scheint dagegen ohne nachteilige Fol-

gen auf die Überlebensraten zu sein.

8. Die chirurgische Behandlung des malignen Melanoms besteht an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen bei low risk - Melanomen in einer Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 5 cm, bei high risk - Melanomen in einer weiten Exzision mit regionaler Lymphknotendissektion, bei Lokalisation an den Extremitäten zusätzlich in einer hyperthermen Perfusionstherapie.

Eine Schnellschnittuntersuchung wird durchgeführt bei klinisch fraglichen Melanomen und wenn von der Differenzierung zwischen low und high risk - Tumor eine sofortige Nachbehandlung abhängig ist.

7. Literaturverzeichnis

- 1, Ackermann L.V. und Ramirez G. A.: The indications for and limitations of frozen section diagnosis.
Br. J. Surg. 46, 336 - 350 (1959).
- 2, Allen A.C. und Spitz S.: Malignant melanoma. A clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis.
Cancer 6, 1 - 45 (1953).
- 3, Bandmann H.-J.: Die Früherkennung von Präkanzerosen und malignen Tumoren der Haut.
Bay. Ärztebl. 6, 620 - 629 (1978).
- 4, Braun-Falco O.: Maligne Melanome der Haut aus dermatologischer Sicht.
Chirurg 45, 345 - 356 (1974).
- 5, Braun-Falco O.: Probeexzision bei melanomverdächtiger Neubildung.
Hautarzt 26, 390 - 391 (1975).
- 6, Braun-Falco O.: Maligne Melanome der Haut.
Münch. med. Wschr. 122, 191 - 192 (1980).
- 7, Braun-Falco O. und Konz B.: Intraoperative Kryostat-schnittdiagnostik bei Verdacht auf malignes Melanom.
Münch. med. Wschr. 122, 193 - 196 (1980).
- 8, Böttlinger W.: Über den Zusammenhang von Trauma und Melanom.
Münch. med. Wschr. 99, 209 (1957).

- 9, Bunte H.: Die chirurgische Behandlung des malignen Melanoms.
Zbl. Chir. 100, 47 - 59 (1975).
- 10, Bunte H. und Hermanek P.: Kommentar zu: E. Krokowski.
Gynäkol. prax. 3, 463 - 464 (1979).
- 11, Epstein E., Bragg K., Linden G.: Biopsy and prognosis of malignant melanoms.
Jama 208, 1369 - 1371 (1969).
- 12, Gall F.P. und Tonak J.: Die chirurgische Therapie des malignen Melanoms.
In: Weidner F. und Tonak J. (Eds.): Das maligne Melanom der Haut.
Perimed, Erlangen, 1981.
- 13, Gartmann H.: Traumatische Faktoren bei der Melanom-entstehung.
Münch. Med. Wschr. 106, 2086 (1964).
- 14, Gartmann H.: Therapie des malignen Melanoms.
Dtsch. med. Wschr. 97, 1305 - 1307 (1972).
- 15, Gartmann H.: Das maligne Melanom - Frühdiagnose und therapeutische Aussichten.
Bay. Ärztebl. 8, 698 - 700 (1976).
- 16, Hermanek P.: Klinische Pathologie der Haut- und Weichteiltumoren.
Chirurg 45, 293 - 308 (1974).
- 17, Hermanek P.: Antwort zu Leserzuschrift von Dr. K. Meier, Berlin.
Medical Tribune, in Druck (1981 a).

- 18, Hermanek P.: Histologie und Klassifikation.
In: Weidner F. und Tonak J (Eds.): Das maligne
Melanom der Haut.
Perimed, Erlangen, 1981 b.
- 19, Hermanek P. und Bunte H.: Die intra operative Schnell-
schnittuntersuchung.
Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1972.
- 20, Hermanek P., Hornstein O.P., Tonak J., Weidner F.:
Malignes Melanom. Invasionstiefe und Melanotyp.
Beitr. Path. 157, 269 - 282 (1976).
- 21, Hermanek P., Schellerer W.: Schnellschnittdiagnostik
bei malignem Melanom.
Münch. med. Wschr. 114, 970 - 973 (1972).
- 22, Hirst E., Caine G.D., Bale P.M., Palmer A.A., Hambly
C.K.: Diagnosis by frozen section examinations II.
Results in skin lesions.
Aust. N.Z.J. Surg. 38, 216 - 220 (1969).
- 23, Hirst E., Mc Carthy S.W., Bale P.M.: Frozen section
diagnosis of cutaneous malignancy.
In: Melanoma and skin cancer. Proceedings of the
International Cancer Conference.
V.C.N. Blight, Sydney, 1972.
- 24, Hofmann W.: Behandlungsprobleme des Melanocytoblastoms.
Dt. Gesundh. Wes. 19, 1441 - 1443 (1964).
- 25, Hornstein o.P.: Therapie und Prognose des malignen
Melanoms.
Fortschr. Med. 90, 1087 - 1090 (1972).

- 26, Hornstein O.P.: Klinik und Diagnose.
In: Weidner F. und Tonak J. (Eds.): Das maligne
Melanom der Haut.
Perimed, Erlangen, 1981.
- 27, Hundeiker M.: Differentialdiagnose der Pigmentge-
schwülste.
Fortschr. Med. 97, 839 - 844 (1979 a).
- 28, Hundeiker M.: Pigmentierte Hautgeschwülste
Dt. Ärztebl. 36, 2233 - 2238 (1979 b).
- 29, Kalkoff K.W.: Zur Klassifizierung und Differential-
diagnose des malignen Melanoms.
Fortschr. Med. 91, 1171 - 1175 (1973).
- 30, Kragh L.V., Erich J.B.: Malignant melanomas of the
head and neck.
Ann. Surg. 151, 91 - 96 (1960).
- 31, Little J.H., Davis N.C.: Frozen section diagnosis
of suspected malignant melanoma of the skin.
Cancer 34, 1163 - 1172 (1974).
- 32, Mc Govern V.J.: Malignant Melanoma, clinical & histo-
logical diagnosis.
Wiley Medical Publication, New York, London,
Sydney, Toronto, 1976.
- 33, Mc Govern V.J.: Aetiology of melanoma; classification
and histological reporting; Spontaneous regres-
sion; frozen section diagnosis.
In: Milton G.W. (Ed.): Malignant melanoma of the
skin and mucous membrane.

Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York,
1977.

- 34, Mc Govern V.J., Shaw H.M., Milton G.W., Farago G.A.:

Prognostik significance of the histological
features of malignant melanoma.

Histopathology 3, 385 - 393 (1979).

- 35, Milton G.W.: Malignant melanoma of the skin and mucous
membrane.

Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New
York, 1977.

- 36, Milton G.W. and Jelihovsky T.: Frozen section exami-
nation in the diagnosis of cutaneous malignant
melanoma (melanoblastoma).

Med. J. Aust. 49, 503 - 504 (1962).

- 37, Nakazawa H., Rosen P., Lane N., Lattes R.: Frozen
section experience in 3000 cases. Accuracy,
limitations and value in residency training.
Am. J. Clin. Pathol. 49, 41 - 51 (1968).

- 38, Rueff F., Bedacht R.: Klinik des malignen Melanoms
der Haut unter besonderer Berücksichtigung der
chirurgischen Behandlung.

Brun's Beitr. Klin. Chir. 216, 193 - 203 (1968).

- 39, van Slooten E.A.: Selectivity in the surgical manage-
ment of melanoma of the skin.

Proceedings XI International Cancer Congress,
Vol. 6, 94 - 98 (1974).

- 40, Tonak J.: Die hypertherme Zytostatikaperfusion beim malignen Melanom.
Habilitationsschrift, Erlangen, 1980.
- 41, Tonak J., Hermanek P., Groitl H.: Malignant melanoma: microstages and individualized therapy.
Aust. N.Z.J. Surg. 48, 282 - 286 (1978).
- 42, Tonak J., Weidner F., Hoferichter S., Altendorf A.:
Erlanger Therapieschema. Grundlagen, Ergebnisse und Behandlung von Rezidiven.
In: Weidner F. und Tonak J. (Eds.): Das maligne Melanom der Haut.
Perimed, Erlangen, 1981.
- 43, Veronesi U. and Cascinelli N.: Surgical treatment of malignant melanoma of the skin.
World J. Surg. 3, 279 - 288 (1979).
- 44, Veronesi U., Adamus J., Bandiera D.C. et al: Inefficiency of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs.
N. Engl. J. Med. 297, 627 - 630 (1977).
- 45, Wanebo H.J.: Lymph node dissection in melanoma (Letters to the Editor).
N. Engl. J. Med. 298, 222 (1978).
- 46, Weidner F.: Fleckförmige Pigment-Veränderungen der alternden Haut.
Medizin des alternden Menschen, Sonderdruck 1 (1972).

47, Weidner F.: Prognose des malignen Melanoms.

Med. Klin. 68, 419 - 425 (1973).

48, Weidner F. und Tonak J.: Das maligne Melanom der Haut.

Perimed, Erlangen, 1981.

49, Wright E.T.: Identifying and treating common benign
skin tumors.

Geriatrics, 37 - 44 (1978).

Lebenslauf

Am 17. Januar 1959 wurde ich, Maximilian Otto Schwicker, als erster Sohn des Dipl. Brauingenieurs Helmut Schwicker und seiner Ehefrau Anneliese Schwicker, geb. Brauneis, in Ochsenfurt geboren und römisch-katholisch getauft.

Von September 1965 bis 1969 besuchte ich die Adalbert-Stifter Volksschule in Würzburg, von 1969 bis 1975 das Röntgen- und das Friedrich-König-Gymnasium in Würzburg. Zum Schuljahr 1975/76 wechselte ich an das Hardenberg-Gymnasium Fürth. Dort legte ich im Juni 1977 die Reifeprüfung ab.

Zum Wintersemester 1977/78 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg auf.

Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im August 1979, den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung im August 1980 und den zweiten Abschnitt im März 1983.

Das "Praktische Jahr" absolvierte ich an der 2. Chirurgischen Klinik Nürnberg, der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen, sowie der 4. Medizinischen Klinik Nürnberg.

Mit Bestehen des dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung im April 1984 habe ich das Medizinstudium abgeschlossen.

COPY-SHOP

Pfarrstraße 9
8520 Erlangen Tel. 28525